

12 **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

21 Numéro de dépôt: 85400025.4

51 Int. Cl.⁴: **C 07 D 209/08**
C 07 D 209/34, A 61 K 31/40

22 Date de dépôt: 08.01.85

30 Priorité: 13.01.84 FR 8400492

43 Date de publication de la demande:
 31.07.85 Bulletin 85/31

64 Etats contractants désignés:
 AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

71 Demandeur: ROUSSEL-UCLAF
 35, boulevard des Invalides
 F-75007 Paris(FR)

72 Inventeur: Guillaume, Jacques
 15, av. du Belvédère (Appt. 1904)
 F-93310-Le-Pre-Saint-Gervais(FR)

72 Inventeur: Clemence, François
 2, rue Turgot
 F-75009 Paris(FR)

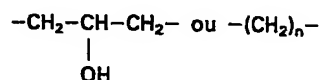
72 Inventeur: Brown, Neil Leslie
 12, rue Jaucourt
 F-75012 Paris(FR)

74 Mandataire: Tonnellier, Marie-José et al,
 102, route de Noisy Boîte postale no 9
 F-93230 Romainville(FR)

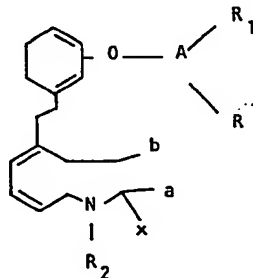
54 Dérivés de l'indole éthénylphénol, leurs sels, procédé de préparation, application à titre de médicaments, compositions les renfermant et intermédiaires.

57 L'invention concerne les dérivés de l'indol éthényl
 phénol ainsi que leurs sels d'addition avec les acides
 minéraux ou organiques de formule:

A représente une chaîne



avec n = 2, 3, 4, 5 et R₂ = hydrogène ou alkyle linéaire C₁-C₅ ou ramifié C₃-C₅, leur préparation, leur application comme médicaments, les compositions les renfermant et des intermédiaires.



dans laquelle :

R, R₁ = H, alkyle linéaire C₁-C₅ ou ramifié C₃-C₅,
 cycloalkyle C₃-C₇, cycloalkylalkyle C₄-C₇, aralkyle C₇-C₁₂ ou R
 + R₁ = hétérocycle avec N, a + x = oxo ou a + b = liaison
 carbone-carbone,

x = H, ou x + a = oxo,

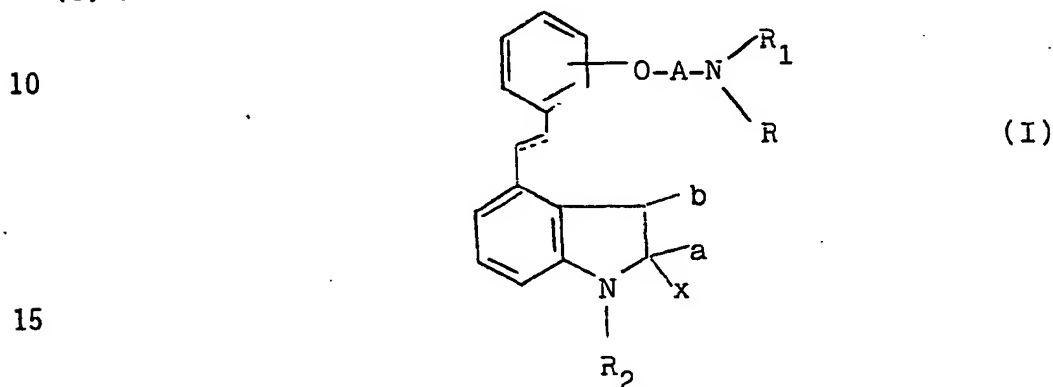
b = H ou b + a = liaison carbone-carbone,

le pointillé représente une éventuelle liaison carbone-carbone,

Dérivés de l'indole éthénylphénol, leurs sels, procédé de
préparation, application à titre de médicaments, compositions
les renfermant et intermédiaires.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de l'indol
éthényl phénol ainsi que leurs sels, le procédé de préparation,
l'application à titre de médicaments de ces nouveaux dérivés, les
compositions les renfermant et des intermédiaires.

5 L'invention a pour objet de nouveaux dérivés de l'indol éthényl
phénol, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou
organiques, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale
(I) :



dans laquelle R et R₁ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un
atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire renfermant de 1 à 5 atomes
de carbone, un radical alkyle ramifié renfermant de 3 à 5 atomes de
20 carbone, un radical cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone,
un radical cycloalkylalkyle renfermant de 4 à 7 atomes —————

de carbone, ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 12 atomes de carbone éventuellement substitué, ou R et R₁ forment ensemble un hétérocycle saturé ou insaturé pouvant renfermer un second hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre et d'azote, cet atome
 5 d'azote étant éventuellement substitué par un radical alkyle linéaire renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, a représente ensemble avec x une fonction oxo, ou représente ensemble avec b une liaison carbone-carbone, x représente un atome d'hydrogène, ou ensemble avec a une fonction oxo, b représente un atome d'hydrogène, ou ensemble avec a représente une
 10 liaison carbone-carbone, le pointillé représente la présence éventuelle d'une liaison carbone-carbone, A représente une chaîne $\text{-CH}_2\text{-}\underset{\text{OH}}{\text{CH}}\text{-CH}_2\text{-}$

ou $\text{-(CH}_2\text{)}_n$ dans laquelle n peut prendre les valeurs 2,3,4 ou 5 et R₂ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, ou un radical alkyle ramifié
 15 renfermant de 3 à 5 atomes de carbone, les dérivés de formule (I) étant de configuration trans, lorsque le pointillé représente une liaison carbone-carbone, étant entendu que dans le cas où A représente une chaîne $\text{CH}_2\text{-}\underset{\text{OH}}{\text{CH}}\text{-CH}_2\text{-}$, R et R₁ ne peuvent pas représenter en même
 temps un atome d'hydrogène.

Dans la formule générale (I) et dans ce qui suit, le terme radical alkyle linéaire renfermant de 1 à 5 atomes de carbone désigne, de préférence, un radical méthyle, éthyle ou propyle ; le terme radical alkyle ramifié renfermant de 3 à 5 atomes de carbone désigne, de
 25 préférence, un radical isopropyle ou tert-butyle, le terme cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone désigne, de préférence, un radical cyclopentyl ; le terme radical cycloalkylalkyle renfermant de 4 à 7 atomes de carbone désigne, de préférence, un radical cyclopropylméthyle ; le terme radical aralkyle renfermant de 7 à 12 atomes de carbone
 30 désigne, de préférence, un radical benzyle ou phénéthyle, éventuellement substitué par 1,2 ou 3 radicaux choisis parmi le groupe des halogènes, méthyle, éthyle, méthoxy, éthoxy, trifluorométhyle, méthylthio, amino et nitro ; lorsque R et R₁ forment ensemble, avec l'atome d'azote, un hétérocycle, il s'agit, par exemple, d'un cycle pyrrolidino, pipéridino,
 35 morpholino, pipérazinyle, méthylpipérazinyle, éthyl pipérazinyle ou propyl pipérazinyle.

Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, acétique, formique,

citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcane sulfoniques tels que les acides méthane ou éthane sulfoniques, arylsulfoniques, tels que les acides benzène ou paratoluène sulfoniques et arylcarboxyliques.

Parmi les produits objet de l'invention, on peut citer notamment les
5 dérivés répondant à la formule (I) ci-dessus, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisés en ce que, dans ladite formule (I), R_2 représente un atome d'hydrogène, A représente une chaîne $-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$ et R et R_1 représentent un

10 atome d'hydrogène ou un radical alkyle, étant entendu que R et R_1 ne peuvent pas représenter en même temps un atome d'hydrogène.

Parmi les produits, objet de l'invention, on peut encore citer les dérivés répondant à la formule (I) ci-dessus, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisés en ce
15 que, dans ladite formule (I), R_2 représente un atome d'hydrogène, A représente une chaîne $-(\text{CH}_2)_n-$, n étant défini comme précédemment et R et R_1 représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle.

Parmi les produits, objet de l'invention, on peut encore citer les dérivés répondant à la formule (I) ci-dessus, ainsi que leurs sels
20 d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisés en ce

que, dans ladite formule (I), la chaîne latérale $-\text{O}-\text{A}-\underset{\text{R}}{\overset{\text{R}_1}{\text{N}}}$ est fixée
en position ortho.

25 Parmi les différents produits préférés ci-dessus, on peut citer plus particulièrement les dérivés caractérisés en ce que, dans ladite formule (I), R représente un atome d'hydrogène et a et b représentent ensemble une liaison carbone-carbone, et tout particulièrement,

- le 1-/(1,1-diméthyl éthyl) amino/-3-/4-(2/(1H-indol-4-yl) éthényl/
30 phénoxy/ 2-propanol,

- le 1-/(1,1-diméthyl éthyl) amino/-3-/2/2-(1H-indol-4-yl) éthyl/
phénoxy/2-propanol,

- la 1,3-dihydro 4-/2-/2-/3-/1,1-diméthyl éthyl) amino/2-
hydroxypropoxy/phényl/éthényl/2H-indol-2-one,

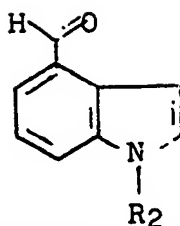
35 - la N-(1,1-diméthyléthyl)-3-/2-/2-(1H-indol-4-yl) éthyl/ phénoxy/
propanamine, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des dérivés, tels que définis par la formule (I) ci-dessus, ainsi que de
40 leurs sels, caractérisé en ce que l'on fait réagir le 4-formyl indole de

formule (II) :

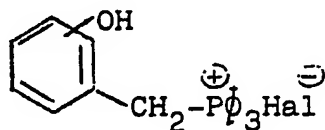
0150139

(II)



5

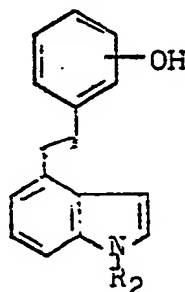
dans laquelle R_2 a la signification déjà indiquée, avec un halogénure d'hydroxybenzyl triphényl phosphonium de formule (III) :



(III)

10

dans laquelle le radical hydroxy se trouve en position 2,3 ou 4 et Hal représente un atome de chlore ou de brome, pour obtenir un dérivé de formule (IV) :



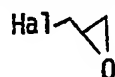
(IV)

15

20

dans laquelle R_2 a la signification déjà indiquée, que l'on fait réagir,

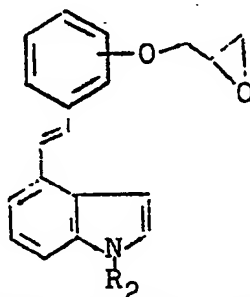
ou bien avec l'halogénure de formule (V) :



(V)

25

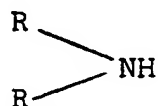
dans laquelle Hal a la signification déjà indiquée, pour obtenir un dérivé de formule (VI) :



(VI)

30

dans laquelle R_2 a la signification déjà indiquée que l'on fait réagir avec l'amine primaire ou secondaire de formule (VII) :

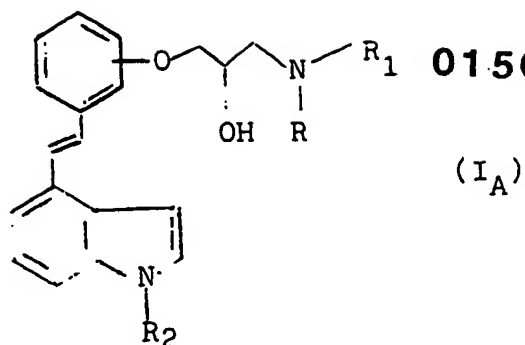


(VII)

dans laquelle R et R_1 ont la signification déjà indiquée, pour obtenir un produit de formule (IA) :

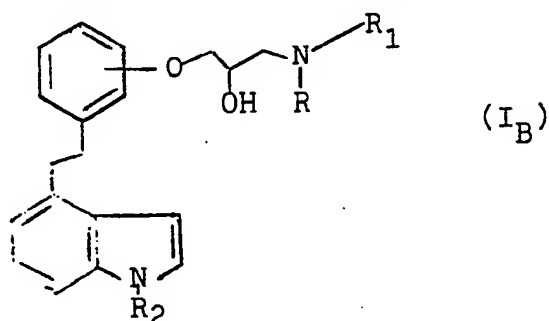
40

0150139



5

dans laquelle R, R₁ et R₂ ont la signification déjà indiquée, que
soit l'on isole et, si désiré, salifie, soit l'on soumet à une
10 hydrogénation pour obtenir un produit de formule (I_B) :

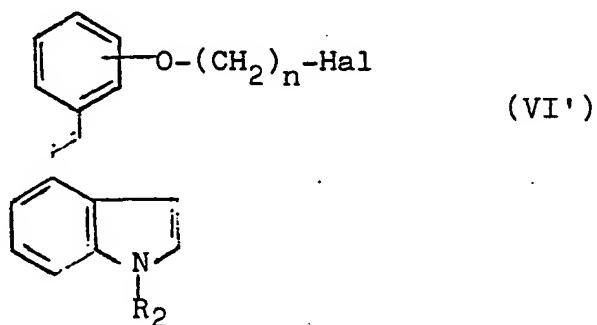


15

dans laquelle R, R₁ et R₂ ont la signification déjà indiquée, que,
si désiré, l'on salifie,
20 ou bien l'on fait réagir ledit produit de formule (IV) avec l'halogénure
de formule (V') :

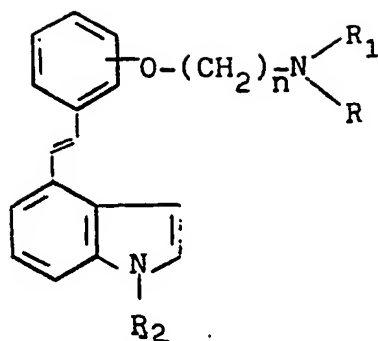


25 dans laquelle Hal et n ont la signification déjà indiquée et R₃
représente un radical tosylo ou un atome d'hydrogène, pour obtenir un
produit de formule (VI') :



30

35 dans laquelle n, Hal et R₂ ont la signification déjà indiquée, que
l'on fait réagir avec l'amine de formule (VII) définie ci-dessus, pour
obtenir un produit de formule (I'_A) :



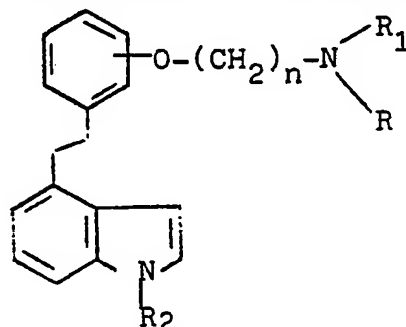
0150139

(I'A)

5

dans laquelle n , R , R_1 et R_2 ont la signification déjà indiquée, que soit l'on isole et, si désiré, salifie, soit l'on soumet à une hydrogénation pour obtenir un produit de formule (I'B) :

10

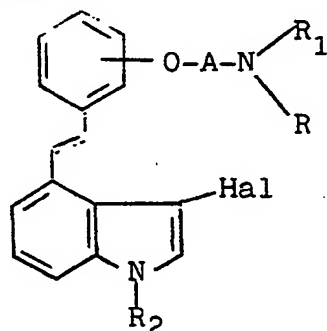


(I'B)

15

dans laquelle n , R , R_1 et R_2 ont la signification déjà indiquée, puis soumet, si désiré, lesdits produits de formules (I_A), (I_B), (I'A) et (I'B) à l'action d'un agent d'halogénéation pour obtenir un produit de formule (VIII) :

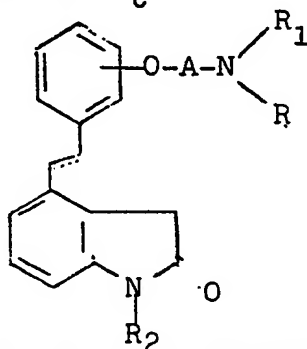
25



(VIII)

dans laquelle A , Hal , R , R_1 , R_2 et le pointillé ont la signification déjà indiquée, que l'on soumet à une hydrolyse pour obtenir un produit de formule (I_C) :

35

(I_C)

dans laquelle A , R , R_1 , R_2 et le pointillé ont la signification déjà indiquée, que l'on isole et, si désiré, salifie.

40

Q150139

La réaction du 4-formyl indole avec le produit de formule (III) peut être effectuée directement dans un solvant ou un mélange de solvants tels que l'hexane ou le tétrahydrofurane, mais de préférence, en présence d'une base organique telle que le butyl lithium ou d'un alcoolate alcalin ou encore d'un amidure alcalin tel que le diisopropyl amidure de lithium.

La réaction du produit de formule (IV) avec l'halogénure (V) peut être réalisée dans un solvant ou mélange de solvants inertes tels que le tétrahydrofurane, le dioxanne, la diméthylformamide et notamment, l'acétone ; elle est réalisée de préférence en présence d'un agent de condensation telle qu'une base comme la soude, la triéthylamine ou un carbonate alcalin comme le carbonate de potassium ou de sodium.

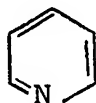
L'ouverture de l'époxyde par l'amine de formule (VII) peut être utilisé directement dans l'amine qui sert ainsi de solvant, soit dans un solvant tel qu'un alcool aliphatique comme l'éthanol.

La réaction du produit de formule (IV) avec l'halogénure de formule (V') est réalisée de préférence en présence de triphényl phosphine et d'azodicarboxylate de diéthyle dans le cas où R_3 représente un atome d'hydrogène. Dans le cas où R_3 représente un radical tosylo, la réaction a lieu de préférence en présence d'une base telle que la soude ou la potasse, ou telle qu'un alcoolate alcalin comme l'éthylate de sodium, ou en présence d'un hydruure alcalin comme l'hydruure de sodium.

L'hydrogénation des produits de formules (I_A) et (I'_A) peut être effectuée chimiquement par exemple par l'hydrazine, soit de manière catalytique et on utilise dans ce cas l'hydrogène en présence de platine, de palladium, ou de préférence de nickel de Raney.

L'halogénéation des produits de formules (I_A), (I'_A), (I_B) et (I'_B) peut être réalisée, par exemple, à l'aide du complexe bromé de la pyridine de formule :

30

, Br₂, HBr

dans le cas de la bromation. Elle est réalisée avantageusement à l'aide d'un N-halo succinimide, de préférence le N-bromo ou le N-chloro succinimide ; on opère dans le dioxanne ou de préférence dans l'acide acétique. Le produit de formule (VIII) obtenu est de préférence un produit chloré.

L'hydrolyse du produit de formule (VIII) est réalisée, de préférence à l'aide d'un acide minéral tel que l'acide phosphorique, l'acide sulfurique, ou de préférence l'acide chlorhydrique en solution aqueuse. Cette solution peut être utilisée concentrée, mais de préférence diluée

par exemple en solution normale. On peut utiliser en outre un solvant tel qu'un alcool aliphatique comme l'éthanol.

Dans une variante, pour préparer le produit de formule (I'_A), on peut faire :

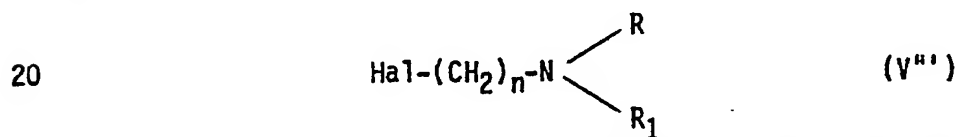
- 5 a) soit réagir un produit de formule (IV) avec un dihalogénure de formule (V'') :



dans laquelle Hal a la signification déjà indiquée et Hal' a la signification de Hal, pour obtenir le produit de condensation halogéné repondant, que l'on fait réagir avec une amine de formule (VII) :



- 15 dans laquelle R et R₁ ont la signification déjà indiquée, de manière à obtenir le produit de formule (I'_A) attendu,
b) soit réagir un produit de formule (IV) avec un halogénure de formule (V''') :



dans laquelle Hal, R et R₁ ont la signification déjà indiquée, dans des conditions analogues à celles de la réaction avec l'halogénure de formule (V), pour obtenir le produit de formule (I'_A) attendu.

- 25 Dans une autre variante, le substituant R₂, lorsqu'il représente un radical alkyle, peut être fixé en dernière étape du procédé, par exemple par action d'un halogénure (chlorure, bromure ou iodure) d'alcoyle sur un produit de formule (I) dans laquelle R₂ représente un atome d'hydrogène, de préférence en présence d'une base comme ci-dessus.
- 30 Le produit de formule (II) est décrit notamment dans J. Org. Chem. (1980) 45 p. 3350 et suivantes. Les produits de formule (III) sont des produits connus ; leur préparation est notamment décrite dans Tetrahedron 1981 Vol 37 N° 16 p.2867 et suivantes.

Les dérivés de formule (I) présentent un caractère basique. On peut 35 avantageusement préparer les sels d'addition des dérivés de formule (I), en faisant réagir, en proportions sensiblement stoechiométriques, un acide minéral ou organique avec ledit dérivé de formule (I). Les sels peuvent être préparés sans isoler les bases correspondantes.

Les dérivés, objet de la présente invention, possèdent de très 40 intéressantes propriétés pharmacologiques ; ils sont doués notamment de

0150139

propriétés bloquantes des canaux calcicosodiques lents et antihypertensives. Certains dérivés possèdent en outre des propriétés α -et/ou β -bloquantes.

Ils sont également doués de propriétés anti-arythmiques.

5 Ces propriétés sont illustrées plus loin dans la partie expérimentale. Ces propriétés justifient l'utilisation des dérivés de l'indol éthényle phénol, ainsi que de leurs sels, pharmaceutiquement acceptables à titre de médicaments.

La présente demande a ainsi également pour objet l'application, à 10 titre de médicaments, des dérivés de l'indol éthényle phénol, tels que définis par la formule (I), ainsi que de leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les médicaments, objet de l'invention, on retient de préférence, les médicaments caractérisés en ce qu'ils sont constitués par 15 les nouveaux dérivés de l'indol éthényle phénol répondant à la formule (I), dans laquelle R_2 représente un atome d'hydrogène, A représente une chaîne $-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$ et R et R_1 représentent un atome

d'hydrogène ou un radical alkyle, ainsi que par leurs sels d'addition 20 avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les médicaments selon l'invention, on peut encore citer ceux caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les nouveaux dérivés de formule (I), dans laquelle R_2 représente un atome d'hydrogène, A représente une chaîne $-(\text{CH}_2)_n-$, n étant défini comme précédemment et 25 R et R_1 représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ainsi que par leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les médicaments selon l'invention, on peut encore citer ceux caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les nouveaux dérivés de 30

formule (I), dans laquelle la chaîne latérale $-\text{O}-\text{A}-\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{R}_1 \\ \searrow \text{R} \end{array}$ est fixée en

position ortho, ainsi que par leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

35 Parmi les différents médicaments préférés ci-dessus, on retient notamment ceux constitués par les dérivés de formule (I) dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, et a et b représentent ensemble une liaison carbone-carbone, ainsi que par leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables et tout particulièrement, les 40 dérivés dont les noms suivent :

- le 1-/(1,1-diméthyl éthyl amino/-3-/(4-/2-(1H-indol-4-yl) éthényl/ phénoxy/ 2-propanol,

- le 1-/(1,1-diméthyl éthyl)amino/-3-/2/2-(1H-indol-4-yl)éthyl/phénoxy/2-propanol,

5 - la 1,3-dihydro 4-/2-/2-/3-/(1,1-diméthyl éthyl)amino/2-hydroxy propoxy/phényl/éthényl/2H-indol-2-one,

- la N-(1,1-diméthyléthyl)-3-/2-/(1H-indol-4-yl) éthyl/ phénoxy/ propanamine, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

10 Les médicaments selon l'invention trouvent leur emploi, par exemple, dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle, de l'hypertension de la cinquantaine, de la ménopause, du diabétique, de l'obèse et du pléthorique, ainsi que dans le traitement de l'hypertension artérielle du sujet âgé ou atteint d'artériosclérose et
15 dans le traitement de l'hypertension d'origine rénale. Ils sont également utilisables dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, de l'angor sous toutes ses formes ainsi que dans le traitement des arythmies.

La dose usuelle, variable selon le dérivé utilisé, le sujet et
20 l'affection en cause peut être par exemple de 10 mg à 500 mg par jour. Par voie orale, chez l'homme, le dérivé de l'exemple 3 peut être administré à la dose quotidienne de 10 mg à 100 mg, par exemple pour le traitement de l'angor, soit environ de 0,15 mg à 1,5 mg par kilogramme de poids corporel.

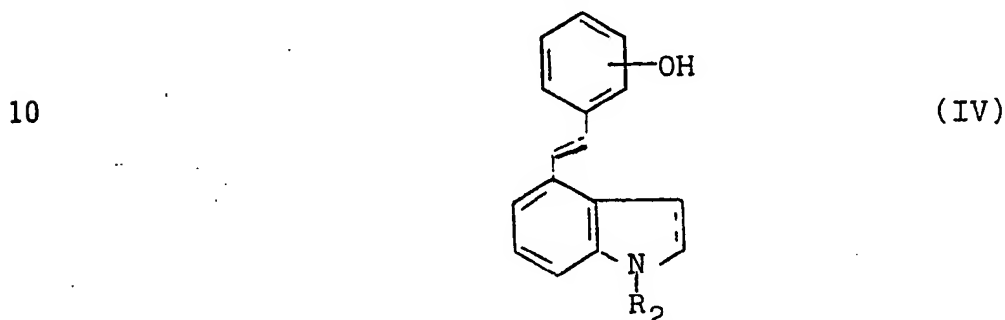
25 L'invention a enfin pour objet les compositions pharmaceutiques qui renferment au moins un dérivé précité ou l'un de ses sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, à titre de principe actif.

A titre de médicaments, les dérivés répondant à la formule (I) et
30 leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables peuvent être incorporés dans des compositions pharmaceutiques destinées à la voie digestive ou parentérale.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent être, par exemple, solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment
35 utilisées en médecine humains, comme par exemple, les comprimés, simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions
40 pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose,

l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

- 5 L'invention s'étend en outre aux produits industriels nouveaux utiles notamment pour la préparation des dérivés répondant à la formule (I), à savoir les produits de formule (IV) :



15 dans laquelle R_2 a la signification déjà indiquée.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

EXEMPLE 1 : 1-/2-/2 (1H-indol-4-yl) éthényl/ phénoxy/-3-/(1-méthyl éthyl) amino/-2-propanol et son chlorhydrate.

20 STADE A : 2-/(1H-indol-4-yl) éthényl/ phénol.

On met en suspension sous atmosphère inerte 31 g de bromure d'ortho hydroxybenzyl triphényl phosphonium dans 350 cm³ de tétrahydrofuranne, ajoute en 1 heure 86 cm³ d'une solution 1,6M de butyl lithium dans l'hexane, laisse 30 mn sous agitation, ajoute en 30 mn une solution de 25 5 g de 4-formyl indole dans 150 cm³ de tétrahydrofuranne et laisse sous agitation pendant 24 heures. On dilue alors par 500 cm³ d'eau, ajoute du carbonate de potassium à saturation, extrait à l'acétate d'éthyle, isole par chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène) les fractions de $R_f = 0,20$, empâte les cristaux obtenus au chlorure de 30 méthylène, filtre, sèche sous pression réduite et obtient 7,4 g du produit attendu F 140°C, recristallisé dans le chlorure de méthylène F 142°C.

Stade B : 4-/2-/2-/(2-oxiranyl)méthoxy/phényl/éthényl/1H-indol.

On porte au reflux pendant 24 heures, sous agitation et atmosphère 35 inerte 7,25 g du produit obtenu ci-dessus avec 150 cm³ d'acétone, 4,4 g de carbonate de potassium et 3 cm³ d'épichlorhydrine, filtre, élimine le solvant à 50°C sous pression réduite, sépare par chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène) les fractions de $R_f = 0,40$ et obtient 5,8 g d'huile jaune après élimination des solvants.

40 Stade C : 1-/2-/2-(1H-indol-4-yl)éthényl/phénoxy/-3-/(1-méthyl éthyl)

amino/-2-propanol et son chlorhydrate.

On agite sous atmosphère inerte pendant 20 heures 4,8 g de l'huile obtenue au stade B dans 5,7 cm³ d'isopropylamine, évapore le solvant à 50°C sous pression réduite, empâte les cristaux obtenus à l'éther de pétrole (Eb : 60 - 80°C), filtre, sèche sous pression réduite, purifie par chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle - triéthylamine 9-1) et obtient 5 g de la base du produit attendu. F_m 110°C.

Formation du chlorhydrate :

10 On dissout la base ci-dessus dans 100 cm³ d'acétate d'éthyle, ajoute un excès de solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'acétate d'éthyle, concentre, glace, filtre et sèche sous pression réduite le produit que l'on recristallise dans 200 cm³ d'isopropanol et 400 cm³ de méthanol au reflux et obtient 4 g du produit attendu. F_m 254°C.

15 Analyse : pour C₂₂H₂₆N₂O₂, HCl = 386,925
Calculé C% 68,29 H% 7,03 N% 7,27 Cl% 9,16
Trouvé 68,2 7,1 7,3 9,3.

Exemple 2 : 1-/(1,1-diméthyl éthyl)amino/-3-/2-/2-(1H-indol-4-yl)éthényl/phénoxy/-2-propanol et son chlorhydrate.

20 En opérant selon un procédé analogue à celui décrit ci-dessus à l'exemple 1 en remplaçant l'isopropylamine par la tert-butylamine, on obtient le produit attendu et son chlorhydrate F_m 230°C.

Analyse : C₂₃H₂₉N₂ClO₂ = 400,952.
Calculé C% 68,90 H% 7,29 N% 6,99 Cl% 8,84

25 Trouvé 68,9 7,4 6,8 8,8.

Exemple 3 : 1-/(1,1-diméthyl éthyl)amino/-3-/4-/2-(1H-indol-4-yl)éthényl/phénoxy/-2-propanol et son chlorhydrate.

STADE A : 4-/(1H-indol-4-yl) éthényl/ phénol.

On met en suspension sous atmosphère inerte 31 g de bromure de parhydroxybenzyl triphényl phosphonium dans 350 cm³ de tétrahydrofuranne, ajoute en 1 heure 86 cm³ d'une solution 1,6M de butyllithium dans l'hexane, laisse 30 mn sous agitation, ajoute en 30 mn une solution de 5 g de 4-formyl indole dans 100 cm³ de tétrahydrofuranne et laisse sous agitation pendant 24 heures. On dilue alors par 500 cm³ d'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, isole par chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène) les fractions de R_f=0,15, empâte les cristaux obtenus à l'éther de pétrole (Eb=60°-80°C), filtre, sèche sous pression réduite et obtient 7 du produit attendu F_m 145°C.

STADE B : 4-/2-/4-/(2-oxiranyl) méthoxy/ phényl/ éthényl/ 1H-indole.

inerte 5,8 g du produit obtenu ci-dessus avec 120 cm³ d'acétone, 3,6 g de carbonate de potassium et 9,6 cm³ d'épichlorhydrine, ajoute 9,6 cm³ d'épichlorhydrine et poursuit le reflux pendant 5 heures, filtre, élimine le solvant à 60°C sous pression réduite, sépare par

5 chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène) les fractions de $R_f=0,35$ et obtient 5,25 g du produit attendu $F \approx 128^\circ\text{C}$.

STADE C : 1-/(1,1-diméthyléthyl) amino/-3-/4-/2-(1H-indol-4-yl) éthényl/ phénoxy/-2-propanol et son chlorhydrate.

On porte au reflux sous agitation et atmosphère inerte pendant 10 heure 7,5 g du produit tel qu'obtenu au stade précédent avec 27 cm³ de tert-butylamine dans 100 cm³ d'éthanol, évapore le solvant à 50°C sous pression réduite, purifie par chromatographie sur silice (éluant : chloroforme -acétone - triéthylamine 6-3-1) et obtient 9,4 g de la base du produit attendu.

15 Formation du chlorhydrate.

On dissout 9,4 g de base ci-dessus dans 400 cm³ d'isopropanol, ajoute un excès de solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'acétate d'éthyle, concentre, glace, filtre et sèche sous pression réduite 9,6 g de produit brut. On recristallise 5 g de produit brut dans 300 cm³ d'isopropanol et 200 cm³ de méthanol au reflux et obtient 4,5 g du produit attendu. $F \approx 256^\circ\text{C}$.

Analyse : pour $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$, HCl = 400,952

Calculé C% 68,90 H% 7,29 N% 6,99 Cl% 8,84

Trouvé 68,9 7,4 7,0 8,9

25 EXEMPLE 4 : 1-/4-/2-(1H-indol-4-yl) éthényl/ phénoxy/-3-/(1-méthyléthyl) amino/-2-propanol et son chlorhydrate.

On opérant selon un procédé analogue à celui décrit ci-dessus à l'exemple 1 en remplaçant l'orthohydroxy benzyl triphényl phosphonium par le parahydroxy benzyl triphényl phosphonium, on obtient le produit 30 attendu.

Chlorhydrate : $F \approx 250^\circ\text{C}$.

Analyse : $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{ClO}_2 = 386,925$

Calculé C% 68,29 H% 7,03 N% 7,27 Cl% 9,16

Trouvé 68,3 7,1 7,1 9,2

35 EXEMPLE 5 : 1,3-dihydro 4-/2-/4-/3-/(1,1-diméthyl éthyl) amino/ 2-hydroxy propoxy/ phényl/ éthényl/ 2H-indol-2-one et son chlorhydrate.

Halogénéation

On agite sous atmosphère inerte pendant 2 heures 4,24 g de la base du produit de l'exemple 3 dans 60 cm³ d'acide acétique avec 1,7 g de N-40 chlorosuccinimide. On dilue à l'eau, alcalinise à l'aide d'ammoniaque,

01.50139

sature de carbonate de potassium, extrait à l'acétate d'éthyle, isole par chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-triéthylamine 9-1) les fractions de $R_f=0,20$ et obtient 3,4 g de produit chloré.

Hydrolyse

5 On chauffe au reflux pendant 2 heures sous agitation et atmosphère inerte le produit chloré ci-dessus dans 50 cm³ d'éthanol et 100 cm³ d'acide chlorhydrique N, refroidit, dilue par 200 cm³ d'eau, glace, filtre, lave avec de l'éthanol, sèche à 80°C sous pression réduite et obtient 2,1 g du chlorhydrate du produit attendu $F \approx 280^\circ\text{C}$.

10 Les eaux-mères sont alcalinisées par addition de soude et extraites à l'acétate d'éthyle ; on purifie par chromatographie sur silice (éluant acétate d'éthyle-triéthylamine 9-1) et obtient 500 mg de la base du produit attendu $F \approx 110^\circ\text{C}$.

Analyse pour $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{ClO}_3 = 416,951$

15 Calculé C% 66,26 H% 7,01 N% 6,72 Cl% 8,50
 Trouvé 66,0 7,2 6,6 8,6

EXEMPLE 6 : N-(1,1-diméthyl éthyl)-3-/2-/2-(1H-indol-4-yl) éthényl/ phénoxy/ propanamine et son succinate.

STADE A : 4-/2-(2-(3-chloro propoxy) phényl/ éthényl/ 1H-indol.

20 On agite pendant 5 heures sous atmosphère inerte 235 mg de 2-/(1H-indol-4-yl) éthényl/ phénol dans 20 cm³ de tétrahydrofurane, avec 0,15 cm³ d'azodicarboxylate de diéthyle, 0,1 cm³ de 3-chloro 1-propanol et 262 mg de triphényl phosphine et ajoute 0,1 cm³ de 3-chloro-1-propanol, 0,15 cm³ d'azodicarboxylate de diéthyle et 262 mg de triphényl phosphine
 25 après 15 heures d'agitation à température ambiante, on concentre à sec et purifie par chromatographie sur silice (éluant : benzène). On obtient 310 mg du produit attendu.

STADE B : N-(1,1-diméthyl éthyl)-3-/2-/2-(1H-indol-4-yl) éthényl/ phénoxy/ propanamine et son succinate.

30 On met en solution 250 mg du produit ci-dessus dans 2 cm³ de diméthyl formamide, ajoute 2 cm³ de tertbutylamine et 110 mg de carbonate de potassium, chauffe 3 heures à 120°C sous 5 kg de pression, dilue à l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau et obtient 295 mg d'une résine que l'on purifie par chromatographie sur silice
 35 (éluant acétate d'éthyle-triéthylamine 9-1) et obtient 235 mg de la base du produit attendu.

Formation du succinate

On dissout 8,9 g de base telle que préparée ci-dessus dans 300 cm³ d'isopropanol, ajoute 3 g d'acide succinique, chauffe au reflux,
 40 concentre à 200 cm³, glace, filtre, sèche sous pression réduite et

obtient 8,7 g du succinate attendu $F \approx 200^\circ\text{C}$.

0150139

EXEMPLE 7 : 1-/(1,1-diméthyl éthyl) amino/-3-/3-/2-(1H-indol-4-yl) éthényl/ phénoxy/-2-propanol et son chlorhydrate.

En opérant selon un procédé analogue à celui décrit à l'exemple 1, à partir de méta hydroxy benzyl triphényl phosphonium, on obtient le chlorhydrate attendu $F \approx 184^\circ\text{C}$ après recristallisation dans l'acétonitrile.

Analyse $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{ClO}_2 = 386,925$

Calculé : C% 68,29 H% 7,03 N% 7,27 Cl% 9,16

10 Trouvé : 68,0 7,0 7,1 9,0

EXEMPLE 8 : 1-/(1,1-diméthyl éthyl) amino/-3-/2-/2-(1H-indol-4-yl) éthyl/ phénoxy/-2-propanol.

On hydrogène pendant 1 heure 365 mg de base de l'exemple 2 dans 20 cm³ d'éthanol, en présence de 100 mg de palladium à 10 % sur charbon, 15 filtre, élimine le solvant à 50°C sous pression réduite et obtient 325 mg du produit attendu.

RMN (250 MHz) CDCl_3

H terbutyle 275 Hz

CH_2 en α de l'azote 685 à 732 Hz

20 CH_2 de l'éthyl 752 à 802 Hz

CH_2 en α de l'oxygène 977 à 1025 Hz

Formation du chlorhydrate :

On dissout 4,5 g de produit obtenu comme ci-dessus dans 200 cm³ d'isopropanol et ajoute une solution saturée d'acide chlorhydrique dans 25 l'isopropanol, on concentre sous pression réduite jusqu'à l'obtention d'un volume de 100 cm³, glace, essore et sèche à 60°C sous pression réduite. On obtient 4,7 g de produit attendu. $F = 105^\circ\text{C}$.

EXEMPLE 9 : 1,3-dihydro 4-/2-/2-/3-/(1,1-diméthyléthyl)amino/2-hydroxy propoxy/phényl/éthényl/2H-indol-2-one et son chlorhydrate.

30 Stade A : Halogénéation.

On opère comme à l'exemple 5 à partir de 10 g de la base obtenue à l'exemple 2 et obtient 6,9 g de dérivé chloré.

Stade B : 1,3-dihydro 4-/2-/2-/3-/(1,1-diméthyléthyl)amino/2-hydroxy propoxy/phényl/éthényl/2H-indol-2-one et son chlorhydrate.

35 On chauffe 2 heures au reflux 6,9 g du produit obtenu au stade A, 100 cm³ d'éthanol et 200 cm³ d'acide chlorhydrique N. On dilue avec 100 cm³ d'eau glacée, alcalinise par addition de lessive de soude et extrait à l'acétate d'éthyle. On chromatographie sur silice (éluant : chloroforme - acétone - triéthylamine 6-3-1) et récupère 4,3 g de

produit attendu. $F = 112^{\circ}\text{C}$.

0150139

Formation du chlorhydrate.

On dissout la base obtenue dans 200 cm³ d'isopropanol, ajoute une solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'isopropanol, chauffe 5 30 minutes au reflux, concentre jusqu'à l'obtention d'un volume de 100 cm³, glace, essore et sèche à 80°C sous pression réduite. On obtient 3,65 g de produit attendu. $F \gg 260^{\circ}\text{C}$.

Analyse pour $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$, $\text{HCl} = 416,951$.

Calculé : C% 66,26 H% 7,01 N% 6,72 Cl% 8,50

10 Trouvé : 66,3 7,1 6,8 8,7.

EXEMPLE 10 : 1-/(1,1-diméthyléthyl)amino/3-/2-/2-(1-méthyl 1H-indol-4-yl)éthényl/phénoxy/2-propanol (trans E) et son oxalate neutre.

On chauffe 30 minutes à $40^{\circ}\text{--}50^{\circ}\text{C}$ la suspension comprenant 9,2 g de la base obtenue à l'exemple 2, 100 cm³ de diméthylformamide et 1,2 g 15 d'hydrure de sodium.

On refroidit à $0^{\circ}\text{--}5^{\circ}\text{C}$ et ajoute 1,7 cm³ d'iodure de méthyle puis chauffe de nouveau 3 heures à 40°C . On laisse revenir à température ambiante, dilue avec 200 cm³ d'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et élimine le solvant à 50°C sous pression réduite. On 20 chromatographie sur silice (éluant : chloroforme - acétone - triéthylamine 6-3-1) et obtient 5 g de produit attendu.

Formation de l'oxalate neutre.

On dissout 5 g de la base obtenue ci-dessus dans 200 cm³ d'isopropanol et ajoute 1,7 g d'acide oxalique, puis 500 cm³ de méthanol 25 et chauffe au reflux jusqu'à dissolution totale. On concentre jusqu'à l'obtention d'un volume de 100 cm³, glace, essore et sèche à 80°C sous pression réduite. On recristallise le produit obtenu dans un mélange d'éthanol et de méthanol et récupère 3,9 g d'oxalate. $F = 225^{\circ}\text{C}$.

EXEMPLE 11 : N-(1,1-diméthyléthyl)2-/2-/2-(1H-indol-4-yl)éthényl/phénoxy/éthanamine (trans E) et son tartrate acide.

Stade A : 4-/2-/2-/(2-chloro)éthoxy/phényl/éthényl/1H-indole (trans E).

On chauffe 6 heures au reflux 4 g de 2-/(1H-indol-4-yl)éthényl phénol obtenu comme au stade A de l'exemple 1 dans 100 cm³ de soude 2N après avoir ajouté 6 g de tosylate de 2-chloroéthanol. On laisse 16 35 heures à température ambiante, dilue à l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle, élimine le solvant sous pression réduite. Après chromatographie sur silice (éluant : benzène), on récupère 2 g de produit attendu.

Stade B : N-(1,1-diméthyléthyl)2-/2-/2-(1H-indol-4-yl)éthényl/phénoxy/éthanamine (trans E) et son tartrate.

On chauffe 4 heures à 120°C, 1,65 g de produit obtenu au stade A précédent, 20 cm³ de diméthylformamide, 15 cm³ de terbutylamine et 770 mg de carbonate de potassium.

On dilue le mélange réactionnel avec 100 cm³ d'eau, extrait à 5 l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche, concentre sous pression réduite à 50°C. Après chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle - triéthylamine 9-1), on recueille 1,7 g de produit attendu.

Formation du tartrate acide.

On dissout 1,9 g de base préparée comme ci-dessus dans 200 cm³ d'isopropanol et 100 cm³ de méthanol, ajoute 850 mg d'acide DL tartrique et chauffe 30 minutes au reflux, filtre à chaud, concentre, glace et sèche sous pression réduite à 80°C. On obtient 2,55 g de produit attendu. F = 180°-182°C.

EXEMPLE 12 : Succinate neutre de N-(1,1-diméthyléthyl)3-/2-/2-(1H-indol-4-yl)éthyl/phénoxy/propanamine.

On hydrogène pendant 30 minutes 2,5 g du succinate de l'exemple 6 dans 500 cm³ de méthanol en présence de 850 mg de palladium à 10 % sur charbon, filtre, concentre sous pression réduite à 50°C jusqu'à l'obtention d'un volume de 50 cm³, glace, filtre, sèche sous pression réduite et obtient 2,25 g de produit attendu. F = 190°C.

EXEMPLE 13 : N-/2-/2-/2-(1H-indol-4-yl)éthyl/phénoxy/éthyl/2-méthyl 2-propanamine et son tartrate acide.

On opère comme à l'exemple 8 à partir de 550 mg de produit obtenu comme au stade B de l'exemple 11 et obtient 643 mg de produit attendu que l'on purifie par chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane - chloroforme triéthylamine 6-3-1) et recueille 510 mg de produit pur.

Formation du tartrate acide.

On dissout 1,7 g de base préparée comme au stade A dans 200 cm³ d'isopropanol, ajoute 760 mg d'acide DL tartrique, chauffe 15 minutes au reflux, filtre, concentre jusqu'à un volume de 100 cm³, glace, essore et sèche à 80°C sous pression réduite. On obtient 1,75 g de produit attendu. F = 158°C.

Analyse : C₂₂H₂₈N₂O, C₄H₆O₄ = 486,57

Calculé : C% 64,18 H% 7,04 N% 5,76

35 Trouvé : 63,9 7,3 5,8

EXEMPLE 14 : N-/2-/2-/2-(1H-indol-4-yl)éthényle/phénoxy/éthyl/benzène éthanamine (E) et son fumarate neutre.

On ajoute 8,8 cm³ de 2-phényléthylamine à une solution de 3,48 g de produit obtenu comme au stade A de l'exemple 11 dans 25 cm³ d'éthanol et chauffe 28 heures au reflux. On refroidit le mélange réactionnel, le

0150139

verse dans l'eau et extrait à l'éther. On lave à l'eau, puis avec une solution aqueuse de chlorure de sodium, sèche et concentre à sec.

On chromatographie le résidu sur silice (éluant : cyclohexane - chloroforme - triéthylamine 6-3-1) et obtient 3,54 g de produit attendu.

Préparation du fumarate neutre.

On ajoute une solution de 0,24 g d'acide fumarique dans 15 cm³ d'éthanol à 1,61 g de base obtenue ci-dessus en solution dans 32 cm³ d'éthanol et maintient sous agitation pendant 1 heure 30. On filtre, 10 rince à l'éthanol, sèche et obtient 1,41 g de fumarate neutre que l'on recristallise dans le méthanol et recueille 0,71 g de produit pur. F = 184-185°C.

Analyse : $C_{26}H_{26}N_2O_{1/2} \cdot C_4H_4O_4 = 881,085$

Calculé : C% 76,33 H% 6,4 N% 6,35

15 Trouvé : 76,0 6,5 6,4.

EXEMPLE 15 : N-/2-/2-/2-(1H-indol-4-yl)éthyl/phénoxy/éthyl benzène éthanamine et son chlorhydrate.

On hydrogène 3,54 g de la base obtenue à l'exemple 14 dans 110 cm³ d'éthanol en présence de 1,18 g de palladium à 10 % sur charbon, filtre, 20 élimine le solvant sous pression réduite et obtient 3,32 g de produit attendu.

Préparation du Chlorhydrate.

On dissout 3,2 g de la base obtenue ci-dessus dans 65 cm³ d'isopropanol, ajoute un excès de solution saturée d'acide chlorhydrique 25 dans l'acétate d'éthyle, amorce la cristallisation, glace, filtre et sèche sous pression réduite. On obtient 2,6 g de produit attendu que l'on recristallise dans l'isopropanol. On récupère 1,64 g de produit pur. F = 177-178°C.

Analyse : $C_{26}H_{28}N_2O \cdot HCl = 420,991$.

30 Calculé : C% 74,17 H% 6,94 Cl% 8,42 N% 6,65

Trouvé : 73,9 7,0 8,6 6,6.

Selon le procédé de l'invention, on peut encore notamment préparer :

- la N-/2-/2-/2-(1H-indol-4-yl)éthyl/phénoxy/éthyl/diméthylamine,
- la N-/2-/2-/2-(1H-indol-4-yl)éthényl/phénoxy/éthyl/diméthylamine,
- 35 - la N-/2-/2-/2-(1H-indol-4-yl)éthyl/phénoxy/éthyl/diéthylamine,
- la N-/2-/2-/2-(1H-indol-4-yl)éthényl/phénoxy/éthyl/diéthylamine,
- la N-/2-/2-/2-(1H-indol-4-yl)éthyl/phénoxy/éthyl/pipéridine et
- la N-/2-/2-/2-(1H-indol-4-yl)éthényl/phénoxy/éthyl pipéridine et leurs sels.

EXEMPLE 16 :

On a préparé des comprimés répondant à la formule :

- produit de l'exemple 3 (chlorhydrate)..... 20 mg
- excipient q. s. pour un comprimé terminé à..... 100 mg

5 (Détail de l'excipient : lactose, amidon, talc, stéarate de magnésium).

EXEMPLE 17 :

On a préparé des comprimés répondant à la formule :

- produit de l'exemple 2 (chlorhydrate).....50 mg
- excipient q. s. pour un comprimé terminé à.....100 mg

10 (Détail de l'excipient : lactose, amidon, talc, stéarate de magnésium).

ETUDE PHARMACOLOGIQUE1) Test d'activité anticalcique in vitro

Des artères caudales de rat découpées en spirale sont reliées à des capteurs de tension et sont maintenues dans des cuves de 25 ul de tampon
15 Krebs-bicarbonate de sodium (NaCl : 120,8 mM, KCl : 5,9 mM, MgCl₂ : 1,2 mM, NaH₂PO₄ : 1,2 mM, NaHCO₃ : 15,5 mM, glucose : 12,6 mM) à 37°C gazées avec un mélange O₂ : 95% - CO₂ : 5%.

Les préparations sont dépolarisées par une solution tampon à concentration 100 mM en ions K⁺ (NaCl : 26,7 mM, KCl : 100 mM, MgCl₂
20 1,2 mM, NaH₂PO₄ : 1,2 mM, NaHCO₃ : 15,5 mM, glucose : 12,6 mM).

On ajoute, sous un volume de 250 ul, du chlorure de calcium, de manière à obtenir une gamme de concentrations croissantes en ions Ca²⁺ allant de 0,1 à 3,0 mM ; on enregistre les contractions des artères et établit ainsi une gamme témoin. On répète l'opération avec la gamme
25 d'ions Ca²⁺ toutes les 15 minutes et la préparation est lavée quatre fois après chaque gamme.

Lorsque l'on obtient une réponse stable, l'on effectue l'opération avec les gammes d'ions Ca²⁺ en présence de différentes concentrations du produit à tester, jusqu'à ce qu'une réponse stable soit obtenue.

30 Les contractions des artères dépendent de l'entrée des ions Ca²⁺ dans les cellules des muscles lisses et sont provoquées par la dépolarisation du muscle lisse par les ions K⁺ et par l'action de la noradrénaline libérée au niveau présynaptique. En recommençant l'opération avec des artères dénervées par action de 6-OH dopamine, on
35 supprime l'action propre due à la noradrénaline.

Les résultats sont exprimés en CI 50 (concentration inhibitrice 50). concentration du produit testé qui inhibe de 50 % la concentration due aux ions K⁺.

On constate d'après les résultats figurant sur le tableau ci-après
40 que les produits de la présente demande possèdent une forte activité

0150139

anticalcique.

	Produit de l'exemple	CI 50. en uM
5	1	4,0
	2	1,2
	3	0,6
	4	3,5
	5	2,5
10	6	2
	8	1,5
	9	1,4
	12	0,3

15

2) Action antiarythmique chez le rat

On trachéotomise des rats mâles pesant 300-350 g anesthésiés par voie intrapéritonéale à l'aide de 1,20 g/kg d'uréthane et les soumet à 20 une respiration artificielle (40-50 insufflations de 3 ml/minute).

On implante des aiguilles en sous cutané de manière à enregistrer l'électrocardiogramme des rats sur le signal en dérivation DII.

On administre les produits à tester par voie intraveineuse.

Cinq minutes après l'administration du produit, on perfuse la veine 25 jugulaire des rats avec 10 ug/mn sous 0,2 ml d'une solution d'aconitine et on note le temps d'apparition des troubles du rythme cardiaque.

Les résultats sont exprimés en pourcentage d'allongement du temps d'apparition des troubles du rythme cardiaque par rapport aux témoins et en fonction de la dose du produit testé.

30 Les résultats figurant sur le tableau ci-après montrent que certains produits de la présente demande sont doués de bonnes propriétés antiarythmiques.

0150139

	Produit de l'exemple	Dose	Pourcentage d'allongement du temps
5			
	2	10 mg/kg	110 %
		5 mg/kg	30 %
	6	5 mg/kg	49 %
	8	5 mg/kg	162 %
10	9	5 mg/kg	167 %
	11	5 mg/kg	41 %

3) Détermination de l'activité hypotensive

15 L'activité hypotensive a été étudiée sur des rats mâles de souche WISTAR pesant 300 g environ et anesthésiés au pentobarbital sodique (50 mg/kg par voie intraveineuse).

Le produit testé a été administré par voie intraveineuse dans la veine jugulaire.

20 La pression artérielle carotidienne a été mesurée avant et après administration du produit testé.

Le tableau ci-après indique les variations exprimées en pourcentage de la pression artérielle après administration du produit testé par rapport à la pression artérielle témoin initiale.

25

	Produit de l'exemple	Dose mg/kg	Variation % de la pression artérielle			
			1mn après adminis- tration	5mn après adminis- tration	10mn après adminis- tration	30 mn après adminis- tration
30						
	1	1	- 11	- 11	- 12	- 13
	2	1	- 17	- 10	- 10	- 14
35						

4) Affinité pour les récepteurs α_2 adrénrgiques

On homogénéise dans 90 ml de sucrose 0,32M, 10 cortex prélevés sur des cerveaux de rats mâles pesant 150 g en moyenne. Après centrifugation 40 à 1 000 g du mélange homogénéisé pendant 10 minutes à 0°C, 1e

surnageant est centrifugé à 30 000 g pendant 10 minutes à 0°+4°C. Le culot est mis en suspension dans 240 ml de tampon TrisHCl 50mM pH 7,7 et centrifugé à 30 000 g pendant 15 minutes à 0°+4°C. Le nouveau culot obtenu est mis en suspension dans 480 ml de tampon NaKPO₄ pH 7,4

5 50mM.

On fait ensuite incuber pendant 45 minutes à 25°C, 2 ml de suspension en présence de ³H rauwolscine à la concentration 0,15 nM :

- i) seule,
 - ii) avec des concentrations croissantes du produit à tester ou,
 - 10 iii) pour déterminer la fixation nonspécifique,
- avec de la phentolamine non radioactive à la concentration 10⁻⁵M.

Les suspensions incubées sont filtrées sur Whatman GF/C et les filtres sont lavés par trois fois 5 ml de tampon NaKPO₄ pH 7,4 à 0°C.

La radioactivité des filtres est mesurée par scintillation liquide.

- 15 L'affinité du produit testé pour les récepteurs α_2 adrénergiques est donnée relativement à la phentolamine comme produit de référence.

CD = concentration de phentolamine inhibant 50 % de la fixation spécifique de la ³H rauwolscine ;

- 20 CX = concentration du produit à tester inhibant 50 % de la fixation spécifique de la ³H rauwolscine.

L'affinité relative est donnée par la relation : $ARL = 100 \frac{CD}{CX}$

On a obtenu les résultats suivants :

25

	Produit de l'exemple	ARL en %
	1	0,1
	2	0,25
30	3	0,7
	4	0,0

Ces résultats montrent que les produits de la présente demande 35 présentent une affinité notable pour les récepteurs α_2 adrénergiques.

5) Affinité pour les récepteurs α_1 adrénergiques

On homogénéise dans 90 ml de sucrose 0,32M, 10 cortex prélevés sur des cerveaux de rats mâles pesant 150 g en moyenne. Après centrifugation à 1 000 g du mélange homogénéisé pendant 20 minutes à 0°C, le

0150139

surnageant est centrifugé à 30 000 g pendant 15 minutes à 0°+4°C. Le culot est mis en suspension dans 120 ml de tampon TrisHCl 50mM pH 7,7 et centrifugé à 30 000 g pendant 15 minutes à 0°+4°C. Le nouveau culot obtenu est mis en suspension dans 480 ml de tampon Krebs Tris HCl 7,7 50 mM.

On fait ensuite incuber pendant 10 minutes à 37°C 2 ml de suspension en présence de ^3H dihydroalprénolol à la concentration 10^{-9}M :

- i) seule,
- ii) avec des concentrations croissantes du produit à tester ou,
- 10 iii) pour déterminer la fixation non spécifique, avec du propranolol non radioactif à la concentration 10^{-5}M .

Les suspensions incubées sont filtrées sur Whatman GF/C et les filtres sont lavés par trois fois 5 ml de tampon Krebs Tris HCl pH 7,7 à 0°C.

- 15 La radioactivité des filtres est mesurée par scintillation liquide.

L'affinité du produit testé pour les récepteurs adrénérgiques est donnée relativement au propranolol comme produit de référence.

CD = concentration du propranolol inhibant 50 % de la fixation spécifique du ^3H dihydroalprénolol ;

- 20 CX = concentration du produit à tester inhibant 50 % de la fixation spécifique du ^3H dihydroalprénolol.

L'affinité relative est donnée par la relation : $\text{ARL} = 100 \frac{\text{CD}}{\text{CX}}$

On a obtenu les résultats suivants :

25

	Produit de l'exemple		ARL en %	
30	1		92,5	
	2		198	
	3		0,8	
	4		1,0	

Ces résultats montrent que les produits de la présente demande 35 présentent une affinité notable pour les récepteurs β_1 adrénérgiques.

6) Affinité pour les récepteurs β_2 adrénérgiques

On homogénéise dans 90 ml de sucrose 0,32M, les cervelets prélevés sur des cerveaux de rats mâles pesant 150 g en moyenne. Après centrifugation à 1 000 g du mélange homogénéisé pendant 20 minutes à 40 0°C, le surnageant est centrifugé à 30 000 g pendant 15 minutes à

0150139

0°+4°C. Le culot est mis en suspension dans 120 ml de tampon Tris HCl 50mM pH 7,7 et centrifugé à 30 000 g pendant 15 minutes à 0°+4°C. Le nouveau culot obtenu est mis en suspension dans 480 ml de tampon Krebs Tris HCl 7,7.

- 5 On fait ensuite incuber pendant 10 minutes à 37°C 2 ml de suspension en présence de ^3H dihydroalprénolol à la concentration 10^{-9}M :

i) seule,

ii) avec des concentrations croissantes du produit à tester ou,

- iii) pour déterminer la fixation nonspécifique, avec du propranolol non radioactif à la concentration 10^{-5}M .

Les suspensions incubées sont filtrées sur Whatman GF/C et les filtres sont lavés par trois fois 5 ml de tampon Krebs Tris HCl pH 7,7 à 0°C.

La radioactivité des filtres est mesurée par scintillation liquide.

- 15 L'affinité du produit testé pour les récepteurs β_2 adrénergiques est donnée relativement au propranolol comme produit de référence.

CD = concentration du propranolol inhibant 50 % de la fixation spécifique du ^3H dihydroalprénolol ;

- CX = concentration du produit à tester inhibant 50 % de la fixation spécifique du ^3H dihydroalprénolol.

L'affinité relative est donnée par la relation : $\text{ARL} = 100 \frac{\text{CD}}{\text{CX}}$

On a obtenu les résultats suivants :

25	Produit de l'exemple		ARL en %	
	1		18	
	2		172	
	3		0,1	
30	4		0,03	

Ces résultats montrent que les produits de la présente demande présentent une affinité notable pour les récepteurs β_2

- 35 adrénergiques.

7) Etude de la toxicité aigüe

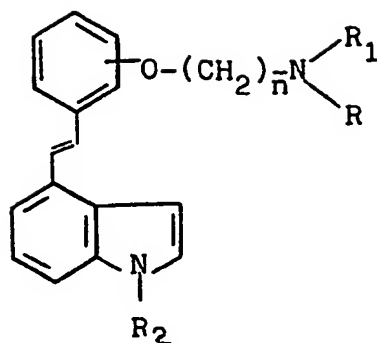
On a évalué les doses létales DL_0 des différents composés testés après administration par voie orale chez la souris.

- On appelle DL_0 la dose maximale ne provoquant aucune mortalité en 8 jours.

0150139

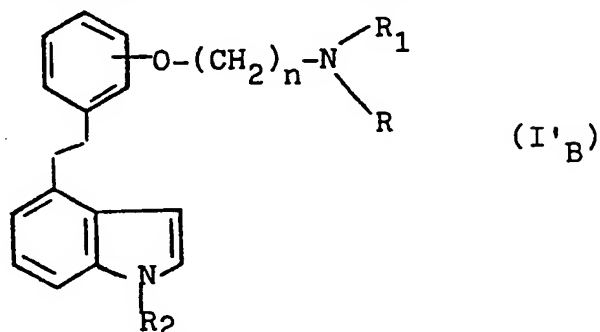
(I'_A)

5



dans laquelle n , R , R_1 et R_2 ont la signification déjà indiquée, que soit l'on isole et, si désiré, salifie, soit l'on soumet à une hydrogénation pour obtenir un produit de formule (I'_B) :

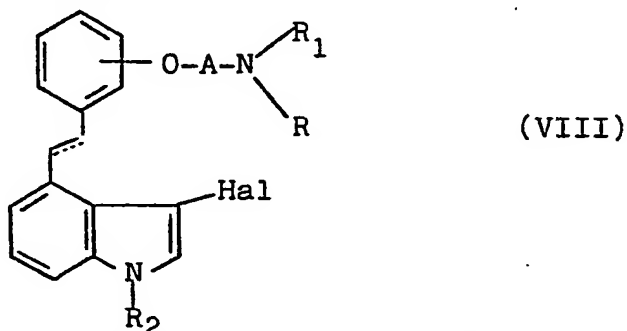
10



15

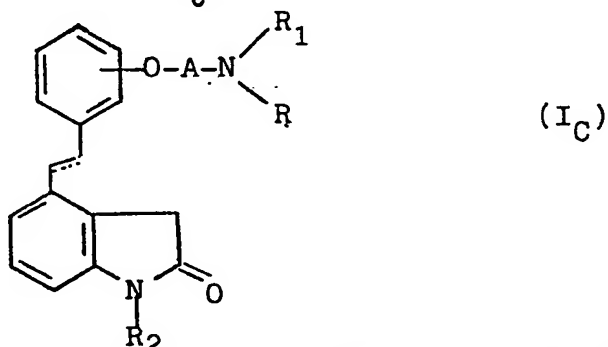
dans laquelle n , R , R_1 et R_2 ont la signification déjà indiquée, puis soumet, si désiré, lesdits produits de formule (I_A), (I_B), (I'_A) et (I'_B) à l'action d'un agent d'halogénéation pour obtenir un produit de formule (VIII) :

25



dans laquelle A , Hal , R , R_1 , R_2 et le pointillé ont la signification déjà indiquée, que l'on soumet à une hydrolyse pour obtenir un produit de formule (I_C) :

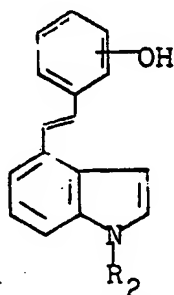
35



dans laquelle A , R , R_1 , R_2 et le pointillé ont la signification déjà indiquée, que l'on isole et, si désiré, salifie.

40

- 8) Médicaments, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les dérivés de l'indol éthényl phénol, tels que définis par la formule (I) de la revendication 1, ainsi que par leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.
- 5 9) Médicaments, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les dérivés de l'indol éthényl phénol, tels que définis dans l'une des revendications 2 à 5, ainsi que par leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.
- 10) Médicaments, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les dérivés de l'indol éthényl phénol, tels que définis à la revendication 6, ainsi que par leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.
- 11) Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment, titre de principe actif, l'un au moins des médicaments, 15 tels que définis à l'une quelconque des revendications 8, 9 ou 10.
- 12) Les produits de formule (IV) :

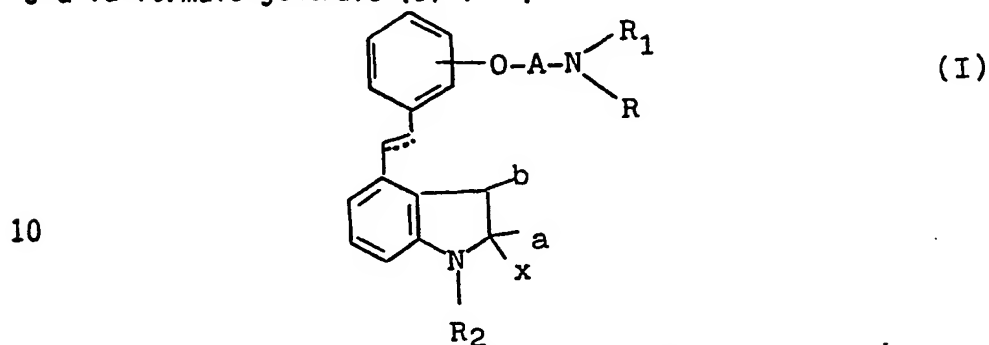


(IV)

20

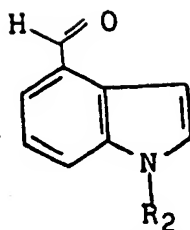
dans laquelle R₂ a la signification déjà indiquée.

- 1) Procédé de préparation des dérivés de l'indol éthényl phénol et de leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, répondant 5 à la formule générale (I) :



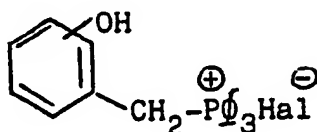
- dans laquelle R et R₁ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire renfermant de 1 à 5 atomes 15 de carbone, un radical alkyle ramifié renfermant de 3 à 5 atomes de carbone, un radical cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone, un radical cycloalkylalkyle renfermant de 4 à 7 atomes de carbone, ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 12 atomes de carbone éventuellement substitué, ou R et R₁ forment ensemble un hétérocycle saturé ou 20 insaturé pouvant renfermer un second hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre et d'azote, cet atome d'azote étant éventuellement substitué par un radical alkyle linéaire renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, a représente ensemble avec x une fonction oxo, ou représente ensemble avec b une liaison carbone-carbone, x représente un atome 25 d'hydrogène, ou ensemble avec a une fonction oxo, b représente un atome d'hydrogène, ou ensemble avec a représente une liaison carbone-carbone, le pointillé représente la présence éventuelle d'une liaison carbone-carbone, A représente une chaîne $\text{-CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-}$ ou $\text{-(CH}_2\text{)}_n$ 30 dans laquelle n peut prendre les valeurs 2,3,4 ou 5 et R₂ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire renfermant de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical alkyle ramifié renfermant de 3 à 5 atomes de carbone, les dérivés de formule (I) étant de configuration trans, lorsque le pointillé représente une liaison carbone-carbone, caractérisé en ce que l'on fait réagir le 4-formyl indole de formule (II) :

0150139



(II)

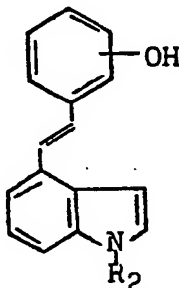
5 dans laquelle R_2 a la signification déjà indiquée, avec un halogénure d'hydroxybenzyl triphényl phosphonium de formule (III) :



(III)

10

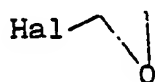
dans laquelle le radical hydroxy se trouve en position 2,3 ou 4 et Hal représente un atome de chlore ou de brome, pour obtenir un dérivé de formule (IV) :



(IV)

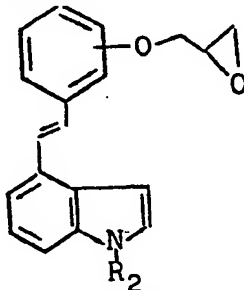
15

20 dans laquelle R_2 a la signification déjà indiquée, que l'on fait réagir ou bien avec l'halogénure de formule (V) :



(V)

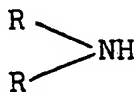
25 dans laquelle Hal a la signification déjà indiquée, pour obtenir un dérivé de formule (VI) :



(VI)

30

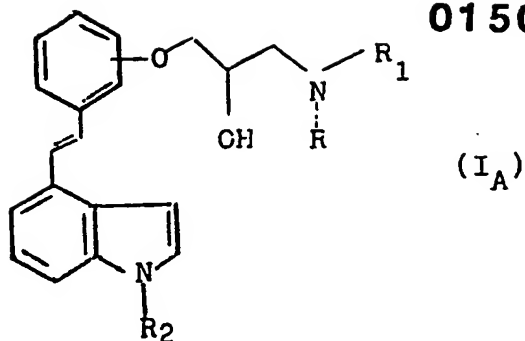
dans laquelle R_2 a la signification déjà indiquée, que l'on fait réagir avec l'amine primaire ou secondaire de formule (VII) :



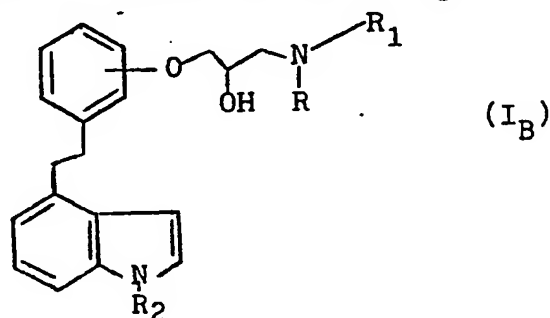
(VII)

35

dans laquelle R et R_1 ont la signification déjà indiquée, pour obtenir un produit de formule (IA) :



dans laquelle R, R₁ et R₂ ont la signification déjà indiquée, que soit l'on isole et, si désiré, salifie, soit l'on soumet à une 10 hydrogénation pour obtenir un produit de formule (I_B) :

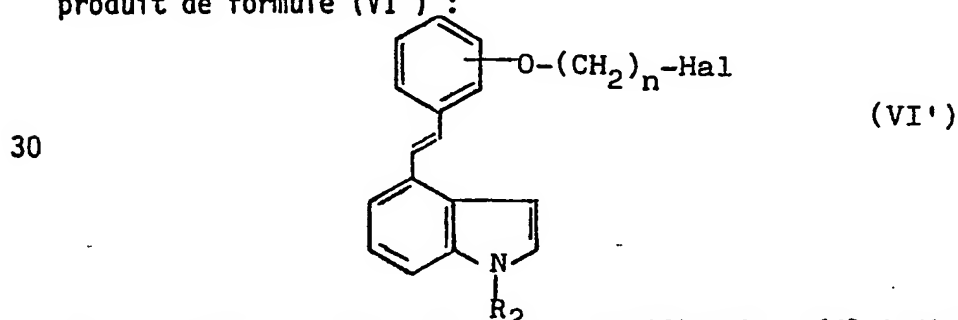


dans laquelle R, R₁ et R₂ ont la signification déjà indiquée, que, si désiré, l'on salifie,

20 ou bien l'on fait réagir ledit produit de formule (IV) avec l'halogénure de formule (V') :



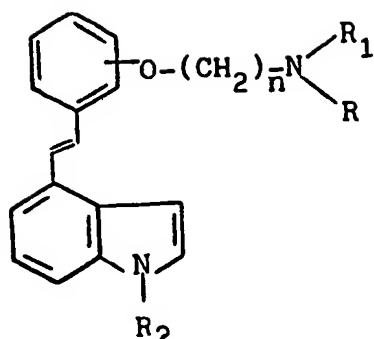
25 dans laquelle Hal et n ont la signification déjà indiquée et R₃ représente un radical tosyle ou un atome d'hydrogène, pour obtenir un produit de formule (VI') :



dans laquelle n, Hal et R₂ ont la signification déjà indiquée, que
 35 l'on fait réagir avec l'amine de formule (VII) définie ci-dessus, pour
 obtenir un produit de formule (I'_A) :

0150139

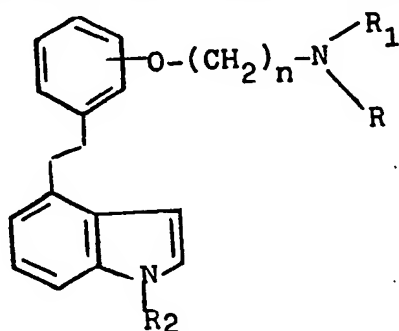
5



(I'A)

dans laquelle n , R , R_1 et R_2 ont la signification déjà indiquée, que soit l'on isole et, si désiré, salifie, soit l'on soumet à une hydrogénation pour obtenir un produit de formule (I'B) :

10

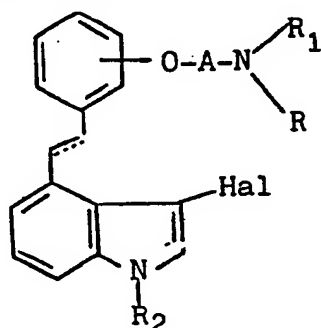


(I'B)

15

dans laquelle n , R , R_1 et R_2 ont la signification déjà indiquée, puis soumet, si désiré, lesdits produits de formule (I_A), (I_B), (I'A) et (I'B) à l'action d'un agent d'halogénéation pour obtenir un produit de formule (VIII) :

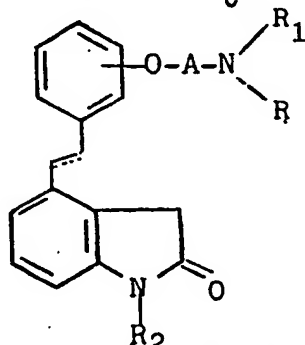
25



(VIII)

dans laquelle A , Hal , R , R_1 , R_2 et le pointillé ont la signification déjà indiquée, que l'on soumet à une hydrolyse pour obtenir un produit de formule (I_C) :

35

(I_C)

dans laquelle A , R , R_1 , R_2 et le pointillé ont la signification déjà indiquée, que l'on isole et, si désiré, salifie.

2) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un dérivé de formule (II) dans laquelle R_2 représente un atome d'hydrogène, un halogénure de formule (V) puis une amine de formule (VII) dans laquelle R et R_1 représentent un atome d'hydrogène 5 ou un radical alkyle, étant entendu que R et R_1 ne peuvent pas représenter en même temps un atome d'hydrogène.

3) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un dérivé de formule (II) dans laquelle R_2 représente un atome d'hydrogène, un halogénure de formule (V') puis une amine de 10 formule (VII) dans laquelle R et R_1 représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle.

4) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un dérivé de formule (III) dans laquelle le substituant OH est en position ortho.

15 5) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'on prépare des dérivés de formule (I) dans laquelle R représente un atome d'hydrogène et a et b représentent ensemble une liaison carbone-carbone.

6) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on prépare 20 l'un quelconque des dérivés de formule (I), telle que définie à la revendication 1, dont les noms suivent :

- le 1-/(1,1-diméthyl éthyl)amino/-3-/4-(2-(1H-indol-4-yl)éthényle/phénoxy/2-propanol,
- le 1-/(1,1-diméthyl éthyl)amino/-3-/2/2-(1H-indol-4-yl)éthényle/phénoxy/2-propanol,
- la 1,3-dihydro 4-/2-/2-/3-/((1,1-diméthyl éthyl)amino/2-hydroxypropoxy/phényle/éthényle/2H-indol-2-one,
- la N-(1,1-diméthyl éthyl)-3-/2-2-(1H-indol-4-yl) éthyle/ phénoxy/propanamine, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou 30 organiques.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.